

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患克服研究事業

呼吸不全に関する調査研究

平成17年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 久保 惠 嗣

平成18(2006)年3月

目 次

班員名簿

I. 総括研究報告	1
呼吸不全に関する調査研究	久保 恵 嗣
II. リンパ脈管筋腫症Lymphangiomyomatosis(LAM)診断基準	27
LAM診断基準作成小委員会	
III. 分担研究報告	31
呼吸不全の病態と治療に関する臨床的検討	久保 恵 嗣
1. 肺気腫病変の程度からみたCOPDの病型分類とその臨床上的特徴	41
2. 肺リンパ脈管筋腫症 (Lymphangiomyomatosis : LAM) における血清中、 気管支肺胞洗浄液中マトリックスメタロプロテアーゼの検討	41
	西村 正 治
臨床個人調査票を使用した治療給付対象疾患である肺高血圧症に関する研究	47
	栗山 喬 之
閉塞型睡眠時無呼吸低呼吸症候群(OSAHS)における血清BNP値の検討	52
	赤柴 恒 人
a : 「Klothoマウスにおける肺気腫形成に関する形態学的検討」	55
b : 「COPDの胸部CT画像における気道病変の経年変化に関する検討」	55
	三嶋 理 晃
1) LAM細胞の初代培養と細胞生物学的特性の検討	59
2) SMP30は加齢及び喫煙に伴う酸化ストレスからマウス肺を保護する	59
	瀬山 邦 明
マイクロサンプリング法により採取したCOPD患者気道被覆液ならびに 上皮細胞中蛋白のプロテオーム解析	64
	石坂 彰 敏
呼吸不全に関する基礎・臨床研究：COPDを中心に	67
	長瀬 隆 英
COPDにおける細胞老化の役割に関する研究	75
	永井 厚 志
肺動脈性肺高血圧症に対するendothelin受容体拮抗薬 (bosentan) の 使用経験 (第一報)	78
	友池 仁 暢

BODE indexによる当院のCOPD患者の検討	81
呼吸障害による身体障害者3級の認定基準として妥当な指標は何か LAM患者のQOL調査—苦悩や負担のデータベース化研究—	
	坂谷光則
a. 一酸化窒素吸入療法での肺動脈高血圧症治療に関する研究	88
b. 日本における原発性肺高血圧症の死亡率に関する研究 —フローラン治療開始前後における変化—	88
c. 肺血栓塞栓症の発症・増悪・死亡とCircadian rhythmおよびCircannual rhythmとの関係 についての調査	88
	佐久間 聖 仁
慢性閉塞性肺疾患と睡眠時無呼吸症候群の病態解析	92
(1) 『肥満低換気症候群およびメタボリックシンドローム合併症例』に関する調査	
(2) 閉塞型睡眠時無呼吸症候群 (OSAS) における動脈硬化病変の形成機序 —低酸素ストレスとNF- κ B発現との関連—	
(3) エラスターゼ注入肺気腫モデルにおけるリンパ球の関与	
	木 村 弘
1) 長期NPPV症例の終末期呼吸管理に関する研究	101
2) ESSによる眠気スコアが変化しない閉塞性睡眠時無呼吸症候群患者のnCPAP継続理由	
	大 井 元 晴
日本語版The Epworth Sleepiness Scale (ESS) の開発・項目選択・検証 ～古典的モデルと項目応答理論を活用して～	104
	竹 上 未 紗、福 原 俊 一
1. 閉塞型睡眠時無呼吸症候群患者における酸化ストレス指標としての チオレドキシン及びアディポネクチン	110
2. 1歳未満症例を含む臓器移植後小児例に対するNPPVの有効性の検討	
	陳 和 夫
慢性閉塞性肺疾患発症因子および呼吸器ウイルス感染抑制薬に関する研究	114
	山 谷 睦 雄
COPD患者に対する呼吸リハビリテーションの長期効果 —健康関連QOL改善の維持に関わる因子の検討—	121
	谷 口 博 之
低線量薄層CTを用いたCOPD画像疫学調査に関する研究	127
	丸 山 雄 一 郎、上 甲 剛
IV. 研究成果の刊行物一覧表	130

呼吸不全に関する調査研究班名簿

区 分	氏 名	所 属	職 名
主任研究者	久 保 惠 嗣	信州大学医学部内科学第一講座	教授
分担研究者	西 村 正 治	北海道大学大学院医学研究科 呼吸器内科学分野	教授
	佐久間 聖 仁	東北大学大学院医学系研究科 内科学病態学(循環病態学)	講師
	栗 山 喬 之	千葉大学大学院医学研究院 加齢呼吸器病態制御学	教授
	瀬 山 邦 明	順天堂大学医学部呼吸器内科	講師
	赤 柴 恒 人	日本大学医学部呼吸器内科	助教授
	石 坂 彰 敏	慶應義塾大学医学部呼吸器内科	教授
	長 瀬 隆 英	東京大学医学部呼吸器内科	教授
	永 井 厚 志	東京女子医科大学第一内科学講座	教授
	三 嶋 理 晃	京都大学大学院医学研究科呼吸器内科学	教授
	友 池 仁 暢	国立循環器病センター	院長
	坂 谷 光 則	国立病院機構近畿中央胸部疾患センター	院長
	木 村 弘	奈良県立医科大学内科学第二講座	教授
	大 井 元 晴	互惠会 大阪回生病院	副院長
研究協力者	福 原 俊 一	京都大学大学院医学研究科 医療疫学分野	教授
	陳 和 夫	京都大学医学部附属病院理学療法部	助教授
	山 谷 睦 雄	東北大学病院老年・呼吸器内科	助教授
	上 甲 剛	大阪大学大学院医学系研究科機能診断科学 (医用物理学) 講座	教授
	丸 山 雄一郎	J A 長野厚生連小諸厚生総合病院 臨床画像センター	センター長

總括研究報告

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)

総括研究報告

呼吸不全に関する調査研究

主任研究者 久保 恵 嗣

信州大学医学部内科学第一講座 教授

研究要旨

呼吸不全関連疾患（若年性肺気腫を含む慢性閉塞性肺疾患（COPD）、肺リンパ脈管筋腫症（pulmonary lymphangiomyomatosis, LAM）、肥満低換気症候群および肺胞低換気症候群を含む睡眠時無呼吸症候群（SAS）、原発性肺高血圧症（PPH）、慢性肺血栓塞栓症（CTEPH）を対象として、疫学的調査をおこない、病因および病態を探求究明し、病態に合った治療法の確立を目指した。本年度の研究内容は、1. 若年性肺気腫を含むCOPDに関して、低線量薄層CTを用いた画像疫学調査、肺気腫病変の程度からみた病型分類とその臨床上的特徴、生命予後を規定する因子の検討、気腫および気道病変の経年変化に関する検討、喫煙感受性遺伝子（HO-1、TGF- β 1）の検討、発症機序の検討（細胞老化、リンパ球の関与、気道粘液産生制御機構、肺気腫形成に関する形態学的検討、SMP30の役割）、長時間作用型抗コリン薬の効果および呼吸リハビリテーションの長期効果と血流制限下レジスタンストレーニングの可能性、長期NPPV症例の終末期呼吸管理に関する研究、急性増悪に対する呼吸器ウイルス感染抑制薬の可能性、呼吸障害による身体障害者3級の認定基準の検討をおこない、2. LAMに関しては診断基準の作成、QOL調査、病態に関する研究（LAM細胞の細胞生物学的特性、血清中、気管支肺胞洗浄液中MMPs）をおこなった。3. 肥満低換気症候群を含むSASについて、スクリーニングに関する研究（日本語版ESSの開発、圧力センサシートの有用性）、病態に関する研究（チオレドキシンとアディポネクチンの役割、動脈硬化病変の形成機序におけるNF- κ B発現との関連、血清BNP値の検討）、治療に関する研究（ESSによる眠気スコアが変化しない閉塞性SAS患者のnCPAP継続理由）をおこなった。4. PPH、CTEPHに関して、臨床個人調査票による疫学的研究、endothelin受容体拮抗薬（bosentan）の使用経験、NO吸入療法の意義について報告した。

分担研究者

西村 正治（北海道大学大学院医学研究科呼吸器内科学分野教授）、佐久間聖仁（東北大学大学院医学系研究科内科病態学講師）、栗山 喬之（千葉大学大学院医学研究院加齢呼吸器病態制御学教授）、瀬山 邦明（順天堂大学医学部呼吸器内科講師）、赤柴 恒人（日本大学医学部呼吸器内科助教授）、石坂 彰敏（慶應義塾大学医学部呼吸器内科教授）、長瀬 隆英（東京大学医学部呼吸器内科教授）、永井 厚志（東京女子医科大学第一内科学講座教授）、三嶋 理晃（京都大学大学院医学研究科呼吸器内科学教授）、友池 仁暢（国立循環器病センター院長）、坂谷 光則（国立病院機構近畿中央胸部疾患センター院長）、木村 弘（奈良県立医科大学内科学第二講座教授）、大井 元晴（互惠会大阪回生病院副院長）。

研究協力者

福原 俊一（京都大学大学院医学研究科医療疫学分野教授）、陳 和夫（京都大学医学部附属病院理学療法部助教授）、山谷 陸雄（東北大学病院老年・呼吸器内科助教授）、谷口 博之（公立陶生病院呼吸器・アレルギー内科部長）、上甲 剛（大阪大学大学院医学系研究科機能診断科学（医用物理学）講座教授）、丸山雄一郎（JA長野厚生連小諸厚生総合病院臨床画像センター長）。

A. 研究目的

呼吸不全関連疾患（若年性肺気腫を含むCOPD・肺リンパ脈管筋腫症・肥満低換気症候群および肺泡低換気症候群を含むSAS・原発性肺高血圧症・慢性肺血栓塞栓症）を対象とし、その疫学的調査を基盤として病因および病態を探求、究明し、病態に合った治療法の再構築をおこなうと同時に新たな治療法の模索・開発を目指す。また、病因・病態の追求および治療法の確立・開発につながる臨床研究課題および原因的治療法を確立するための基礎研究課題をとりあげ、研究を推進することにある。

B. 研究方法

対象疾患に対する、臨床的・疫学的・病理学的・分子生物学的および遺伝子学的解析を施行し、発症機序および病態の解明、これに基づきEBMに沿った治療法の確立に関して多方面からのアプローチをおこなった。

（倫理面への配慮）疫学調査においては、文部科学省および厚生労働省からの疫学研究に関する倫理指針に従い、研究対象者に対する人権擁護上の配慮、研究方法による研究対象者に対する不利益や危険性の無いように配慮し、研究対象者に十分な説明と理解（インフォームドコンセント）を得た。また患者情報に関して、決して個別に公開しないことを明確に述べた。なお、ヒトゲノム・遺伝子解析研究については、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針（平成13年3月29日文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第1号）を遵守して

おこなった。動物実験に関しては、それぞれの研究の実施前に、各施設の動物実験に関する倫理委員会の承諾を得ることを原則とした。

C. 研究結果

1. 若年性肺気腫を含むCOPDに関する共同研究

[疫学的調査]

①低線量薄層CTを用いたCOPD画像疫学調査に関する研究

- 薄層CT所見による”COPD”は10万人対15,400人（15.4%）で、気腫優位型・気道病変優位型・混合型はそれぞれ76.5%、14.4%、9.1%であった。
- 呼吸機能検査によるCOPDは9,041人（9.0%）であった。

[病型と臨床的特徴]

②肺気腫病変の程度からみたCOPDの病型分類とその臨床上的特徴

- HRCT所見上、気腫病変を認めない、あるいは気腫病変が軽度であっても、気流制限が強い症例が存在する。
- 気管支拡張薬による可逆性は、肺気腫の重症度とは無関係である。
- 咳嗽、喀痰症状は肺気腫の程度とは無関係であるが、症状を有する症例は症状を有しない症例に比較しQOLが有意に低下していた。

[予後に関する研究]

③COPDの生命予後を規定する因子の検討

- やせ、1秒量、6分間歩行距離、呼吸困難の4つの因子からなるBODE indexを日本のCOPDに適応した場合に、病期進行により生存率が下がる傾向にある。
 - BODE indexに年齢因子を追加した改変BODE indexでは有意に重症度と生存率に相関が見られた。
- ④ COPDの胸部CT画像における気道病変の経年変化に関する検討
- 気道病変の進行と気流閉塞の進行との間に相関がある。
 - 治療により気道病変が改善する群と、治療を行っても気道病変が進行する群がある。

【COPDの発生機序】

- ⑤ HO-1遺伝子多型性
- 33回以上のGT反復配列を有するLアリル保持者の年当たり肺機能変化は、Lアリル非保持者のそれに比して、有意に増悪傾向であった。
 - 肺機能急速減衰者の割合も、Lアリル保持者ではLアリル非保持者に比して有意に高頻度であった。
 - 肺機能急速減衰に対するリスク群の多変量解析でLアリルの保持は有意な危険因子であった。
- ⑥ TGF- β 1遺伝子多型
- COPD群においてRs2241712では強い連鎖不均衡を示すhaplotype(G-T-C)を有していた。
 - COPD群と比較し、control群においてRs2241712でA allele, Rs1800469でC allele, Rs1982073でT allele頻度が有意に高かった。
- ⑦ COPDにおける細胞老化の役割に関する研究
- 高齢マウスの肺では若齢マウス肺に比べて、リンパ球、好中球、マクロファージの活性化に関わる炎症性サイトカイン・ケモカインの発現が増加している
 - 老化上皮細胞からTNF α が産生され

ることから、細胞老化が肺胞上皮の再生障害だけではなく、炎症性サイトカインの放出に関わることにより複合的に肺組織の炎症やリモデリングの持続に関わる可能性が指摘された。

- ⑧ エラスターゼ注入肺気腫モデルにおけるリンパ球の関与

- 成熟したT細胞やB細胞を持たないRag1-KOマウスではエラスターゼ注入による気腫病変の形成が高度であった。
- リンパ球の移入により気腫病変の形成が抑制されることからリンパ球がエラスターゼ誘発肺気腫の形成に防御的な役割を果たすことが示唆された。

- ⑨ IL-13刺激培養ヒト正常気道上皮における粘液産生制御機構の検討と喫煙背景の関与

- 気道上皮細胞のIL-13刺激により、IL-13R α 2遺伝子の発現はMUC5AC遺伝子の発現および杯細胞過形成に遅れて発現のピークがみられ、IL-13R α 2受容体中和抗体によりMUC5AC遺伝子発現の亢進を認めた。
- 喫煙者より取得した気道上皮培養細胞は、IL-13刺激による杯細胞形成が不良でMUC5AC遺伝子発現が少なく、IL-13 α 2遺伝子発現は高い。

- ⑩ Klothoマウスにおける肺気腫形成に関する形態学的検討

- 肺気腫モデルマウスの肺気腫の形成が、局所的な肺実質の破壊を繰り返す不均一なプロセスによるというより、均一な破壊によるものである。

- ⑪ SMP30は加齢及び喫煙に伴う酸化ストレスからマウス肺を保護する

- 加齢指標蛋白質(SMP30)ノックアウトマウス肺では加齢に伴いカルボニル化タンパク質が優に増加し、喫煙により容易に肺気腫を生じた。

[治療]

- ⑫ 長時間作用型抗コリン薬チオトロピウムのCOPDに対する臨床効果—動的肺過膨

張に対する効果—

- 長時間作用型抗コリン薬は閉塞性障害、エアートラップ、低酸素血症の有意な改善および過呼吸に伴う動的肺過膨張を抑制した。
 - 6分間歩行距離および疾患特異的健康関連QoLの有意な改善が得られた。
- ⑬ COPD患者に対する呼吸リハビリテーションの長期効果—健康関連QOL改善の維持に関わる因子の検討—
- 呼吸リハビリテーションプログラム1年後において有意な改善が維持されていた項目は呼吸筋力と6分間歩行距離のみであった。
 - QOL改善維持群はベースラインのFVC、IC、TVが低値でPaCO₂が高値、そして健康関連QOLの障害が強い
 - 多変量解析ではベースラインのPaCO₂のみが、健康関連QOL改善の長期維持に関して唯一の予測因子であった。
- ⑭ COPDに対するリハビリテーションとしての血流制限下レジスタンストレーニングの可能性
- 加圧トレーニング運動療法は、通常の運動療法が困難である重症、最重症COPD症例に対する効果が期待される。
- ⑮ 長期NPPV症例の終末期呼吸管理に関する研究
- 44症例（全例死亡）の具体的な呼吸管理方法は、NPPV装着したまま死亡15例、NPPVからO₂に変更後死亡24例、突然死1例、不明（在宅死のため）4例であった。
- ⑯ 急性増悪に対する呼吸器ウイルス感染抑制薬の可能性
- 塩酸プロカテロールがライノウイルス感染受容体減少を介して感染抑制効果をもたらすことと気道炎症を抑制する可能性が示唆された。
 - RSウイルス感染に対する感染受容体RhoA活性化抑制薬*N-acetyl-S-geranylgeranyl-L-cysteine*（AGGC）およびマクロライド抗生物質もRSウイル

ス感染および気道炎症を抑制する可能性が示唆された。

[その他]

- ⑰ 呼吸障害による身体障害者3級の認定基準について
- 身体障害者3級に相当するADLレベルを判別する指標として。呼吸困難度（MRC scale=4）、酸素の使用の有無（PaO₂=60 Torr）および6分間歩行距離=270mが判別に有用であることが示された。

2. LAMに関する共同研究

[診断および疫学的調査]

① LAM診断基準の作成

- 主要事項として症状、画像を含む検査所見、病理組織学的所見を中心とした記載に始まり、診断基準を提示、重症度分類を付記した。
- 診断は病理による確定診断を推奨する一方、HRCTでの特徴的なう胞所見と臨床所見との組み合わせからも診断可能とした。ただし、鑑別診断として挙げた疾患の除外が必要である。
- 臨床診断は何らかの理由で生検不能の場合の救済的な位置付けと考え、無症状での検診発見例は含まない内容とした。
- 重症度分類としては予後因子でもあるPaO₂を用い、心肺機能を評価するものとして6分間歩行での酸素飽和度を補助的に用いた。

② LAM患者のQOL調査—苦悩や負担のデータベース化研究

- LAM患者の苦悩、負担の現状を調査した結果、心身両面にわたる健康度の低下や全人的な苦悩や負担が認められた。

[病態に関する研究]

③ LAM細胞の初代培養と細胞生物学的特性の検討

- 大型紡錘形細胞、小型星芒状～紡錘形

細胞の少なくとも2種類の細胞を分離できた。

- 遺伝子解析や増殖因子・増殖阻害因子に対する反応性を検討した結果、両細胞に相違が認められ、LAMの病変は形態学的・機能的の異なる複数種類の細胞より成り立つ可能性が示唆された。
- ④ LAMにおける血清中、気管支肺胞洗浄液中MMPsの検討
- LAM患者の循環血液中及び気管支肺胞洗浄(BAL)液中でMMP-2、-9が上昇している。

3. 肥満低換気症候群を含む睡眠時無呼吸症候群(SAS)に関する共同研究

[診断に関する研究]

① 圧力センサシートの有用性

- PSGでの全記録時間に対する無呼吸・低呼吸指数(AHI)とSD-101でのrespiratory disturbance index(RDI)との相関は $r=0.90$ と極めて良好な結果が得られ、AHIとMpで測定されたRDIとの相関($r=0.85$)よりも良好であった。
- SD-101による $AHI \geq 5$ 回/時間の識別における感度は100%で、特異度は39.1%であった。

[病態に関する研究]

② 閉塞性SAS患者における酸化ストレス指標としてのチオレドキシシン及びアディポネクチン

- 酸化ストレスマーカーとしてチオレドキシシンは健常者に比べ有意に高値であり、メタボリックシンドロームの病態に強く関与するアディポネクチンは低値であった。
 - nCPAPにてチオレドキシシンは減少し、アディポネクチンは増加した。
- ③ 閉塞性SASにおける動脈硬化病変の形成機序—低酸素ストレスとNF- κ B発現との関連—
- 閉塞性SAS重症群では末梢血単球のT

NF- α 産生能は亢進していたが、長期nCPAP治療により有意に低下した。

- NF- κ Bの発現は、患者群で有意に亢進していたが、nCPAP titration後に低下が認められた。
- ④ 閉塞性SASにおける血清BNP値の検討
- BNP値は閉塞性SASの重症度と関連せず、治療後にも有意な変化を示さなかった。

[治療に関する研究]

⑤ ESSによる眠気スコアが変化しない閉塞性SAS患者のnCPAP継続理由

- 閉塞性SASで、経鼻持続気道陽圧(nCPAP)療法を行っているにもかかわらず、眠気の変化しない症例は15%あった。
- nCPAPが効果ありと答えた患者の継続理由は睡眠中の効果35%、日中の症状の効果32%、起床時の効果13%であった。

4. 原発性肺高血圧症(PPH)、慢性肺血栓塞栓症(CTEPH)に関する共同研究

① 臨床個人調査票による肺高血圧症に関する疫学的研究

《PPH》

- 全国のPPH患者登録数は758人であり、全国平均の有病率は、人口100万人あたり5.93人であった。
- 各都道府県別の有病率は近畿、北陸、四国といった西日本で全国平均より上回っていた。

《CTEPH》

- 平成12年度に実施した調査と同様に、女性に優位な発症を示していた。
- 明らかな急性肺血栓塞栓症やDVTの既往は少ないものの、突然の呼吸困難や胸痛の既往、下肢の腫脹および疼痛の既往の頻度が高い。
- 手術例の血液ガス、NYHA、日常生活レベルが内科例に比して良い。

[治療に関する研究]

②肺動脈性肺高血圧症に対するendothelin受容体拮抗薬 (bosentan) の使用経験 (第一報)

- BNP、尿酸およびT Bilは有意に減少し、6分間歩行距離は有意に増加した。
- 運動耐用能を有意に改善し、全身の代謝状態や右心不全を改善した。
- 統計学的には有意でなかったが動脈血ガス分析値とBNPも改善傾向を示した。

③一酸化窒素吸入療法での肺動脈高血圧症治療に関する研究》

- NO吸入開始直後より心拍数の低下、酸素飽和度の有意な上昇を認め、左室拡張末期径は有意に増大したが三尖弁逆流圧較差(TRPG)は変化を認めなかった。
- 5例はNO吸入療法より離脱することができ、5例はカテコールアミン、PGI₂を併用したが救命できなかった。
- 重症PH症例に対してのPGI₂導入の際にNO吸入とシルデナフィル経口投与が有効であった症例を経験した。

D. 考 案

1. 若年性肺気腫を含むCOPDに関する共同研究

[胸部CTによる疫学的調査]

低線量薄層CTを用いたCOPD画像疫学調査によって15.4%にCOPD関連の異常がみられ、気腫優位型・気道病変優位型・混合型はそれぞれ76.5%,14.4%,9.1%と気腫優位型が圧倒的に多いという結果であった。同時に測定したスパイロメトリーにてCOPDと診断された者は9.0%とNICE studyの結果とほぼ同じであることから、COPD前段階の患者が約6.4%存在することになる。我々が以前におこなった、医療機関にて加療を受けているCOPDを対象とした病型の頻度と比較すると、気管支壁肥厚を伴っ

た混合型が少ない。これは恐らく重症者が少なく年齢が比較的低いためと思われる。今回の解析には入っていないが、喫煙者集団においては小葉中心性の微細小結節影を呈する多くの症例が認められ、末梢気道に病変の主座があるPhenotypeのCT像と考えられ今後さらに検討する必要がある。低線量薄層CT画像からCOPDの初期像の把握や早期診断への道筋が築けることが示唆された。HRCT画像上肺気腫病変の重症度による臨床的特徴につき検討をおこない、気腫病変を認めない、あるいは気腫病変が軽度であっても、気流制限が強い症例が存在することと、肺気腫の重症度と気管支拡張薬に対する反応性とは無関係であることを再確認した。今後、肺気腫の程度による自然経過への影響について検討する。肺気腫病変および気道病変の経年的変化について少数例ではあるが検討をおこない、気道病変の進行と気流閉塞の進行が相関を持つこと、治療により気道病変が改善する群と、治療を行っても気道病変が進行する群があり、それが何に起因するのかは今後の課題と考えられた。

[病態、発生機序]

COPD疾患感受性遺伝子としてHO-1遺伝子のLアリルは抗オキシダント作用を有する酵素であるHO-1の遺伝子発現を抑制し、慢性肺気腫発症の危険因子であることを報告した。今回は肺機能の経年変化に対してLアリルの保持は肺機能急速減衰に対して約4倍のリスクを持つことが示された。また、新たな候補遺伝子としてTGF- β 1遺伝子多型が気道病変、肺気腫双方に関わっている可能性が示唆され、今後若年発症COPDを中心に解析をすすめる予定である。発症機序として以前より細胞老化の役割について検討をおこなってきた。今回の検討によって細胞老化が肺胞上皮の再生障害だけではなく、炎症性サイトカインの放出に関わることにより複合的に肺組織の炎症やリモデリングの持続が生じ、病態の成立に寄与していると思われる。リンパ球は逆に

肺胞壁破壊による気腫病変の形成に抑制的に働くことが示唆され、今後、どのサブセットのリンパ球が、どの時期の病態に影響を及ぼすことで肺気腫形成を抑制し得るのかを明らかにする予定である。肺気腫モデルマウスを用いた実験によって、加齢指標蛋白質（SMP30）が喫煙による肺気腫の発生に抑制的に働く。その機序として酸化ストレスのみならず炎症、アポトーシスの視点での解析が必要である。最近、肺細胞のアポトーシスではセラミドが重要な役割を担うことが報告されたため、今後、SMP30Y/−マウスでのセラミド代謝動態の検討が必要である。気道粘液過剰産生に対して、炎症性サイトカインによって気道上皮細胞に発現するIL-13R α 2受容体は粘液産生に対して抑制に働く。そして喫煙者の気道上皮細胞においてはIL-13 α 2受容体を介した粘液産生に対するネガティブフィードバックの機構がより働いている可能性が示唆され、粘液過剰産生を抑制する治療への発展が期待できる。

[治療]

COPDに対する薬物療法として、気管支拡張薬が中心的な位置づけにあるが、中でも長時間作用型抗コリン薬が第1選択薬とされている。わが国においては平成16年の12月より長時間作用型抗コリン薬であるチオトロピウムが使用可能となった。チオトロピウムは海外での報告と同様に、閉塞性障害、エアートラップ、動的肺過膨張、運動能力、健康関連QOLを改善させ、長時間作用型 β 2刺激薬への上乗せ効果も期待できることが示唆された。COPDの非薬物療法として呼吸リハビリテーションの有効性はすでに確立されたものであり、その一般的な短期効果は、呼吸困難感、運動耐容能、HRQOLの改善である。しかし、長期効果については報告がない。今回、プログラム終了後1年の検討では、初期プログラムにおいて改善が得られた呼吸機能や呼吸困難感、健康関連QOLの改善は全体の平均としては前値に復し、運動能力に関して

は有意な改善を保ってはいたがその改善は縮小傾向であった。しかし、健康関連QOLの改善が保たれていた症例が35.8%存在し、FVC、IC、TVがより低値、PaCO₂がより高値、そして健康関連QOLがより障害されている患者あった。これは肺が過膨張で1回換気量が少なく、PaCO₂の蓄積がみられるような低換気が高度な症例では呼吸リハビリテーションにより健康関連QOLの改善の長期維持が期待されると考えられる。また、新たなリハビリテーションとしての血流制限下レジスタンストレーニングの可能性を今後検討していく。急性増悪はCOPDの予後や重症化に大きな影響を与えるが、その原因の多くは呼吸器ウイルス感染である。今回、塩酸プロカテロール、マクロライド抗生物質および*N-acetyl-S-geranylgeranyl-L-cysteine* (AGGC)がRSウイルス感染を抑制する可能性が示唆され、臨床の現場で確認する必要がある。COPDの終末期呼吸管理としてのNPPVについて多くの患者・家族・医師や倫理問題の専門家等から広く意見を集約していく必要がある。

[その他]

身体障害者3級に相当するADLレベルを判別する指標として、呼吸困難度（MRC scale=4）、酸素の使用の有無（PaO₂=60 Torr）および6分間歩行距離=270mが判別に有用であり、非COPDでも大差なく、これを用いれば従来等級判定において不利が言われてきた非COPD患者も含めて公平に患者のADLレベルを判別できる可能性が考えられた。

2. LAMに関する共同研究

[診断および疫学的調査]

本邦においてLAMは、平成15年度から厚生労働省、難治性疾患克服研究事業の特定疾患対策研究事業の対象疾患となり、「呼吸不全に関する調査研究班」においてLAM症例に関する全国調査が行われた。進行性の病状と有効な治療法が確立されていな

い現状から治療研究事業の対象疾患としての認定も望まれている。以上を踏まえてガイドラインの作成に取り組み、まず診断基準を作成した。まず主要事項として症状、画像を含む検査所見、病理組織学的所見を中心とした記載に始まり、診断基準を提示、重症度分類を付記した。重症度分類としては予後因子でもあるPaO₂を用い、心肺機能を評価するものとして6分間歩行での酸素飽和度を補助的に用いた。ただし、PaO₂のみで評価しきれない肺病変の予後因子や、気胸治療や腹部合併症の治療を考慮した重症度といったものは今後の課題である。また、LAM患者のQOL調査では心身両面にわたる健康度の低下や全人的な苦悩や負担が認められたことから、日常診療においては、心理社会的側面に配慮した医療・相談体制の確立が望まれる。今後、LAM患者に特異的、高感度なQOL調査法の開発や心理社会的苦悩や負担に関する支援法の開発を検討していく予定である。

[病態]

LAM細胞にはlarge spindle-shaped cells、small, slightly elongated cells、large epithelioid cellsの3種類が存在し機能的にも異なる細胞種であることが示唆されている。今回、LAM細胞の初代培養の結果、大型紡錘形細胞、小型星芒状～紡錘形細胞の少なくとも2種類の細胞が分離され、遺伝子解析や増殖因子・増殖阻害因子に対する反応性が異なることから、LAMの病変は形態学的・機能的に異なる複数種類の細胞より成り立つ可能性が示唆され、今後LAMの病態における役割を明らかにする必要がある。LAM患者における血清中のMMP-9上昇は、肺組織におけるMMP-9の上昇を反映する可能性のみではなく、全身に循環するLAM細胞におけるMMP-9の高発現を反映している可能性も考えられ、診断自体には寄与しないが、病勢や予後を推定するマーカーとなる可能性がある。

3. 肥満低換気症候群を含む睡眠時無呼吸

症候群 (SAS) に関する共同研究

[疫学調査とSASスクリーニング]

肥満低換気症候群とメタボリックシンドローム (metabolic syndrome: MS) の合併症例に関する調査を継続して行う。本調査によって現時点でのOHS患者数を推計し、診断基準を見直すとともにMSの合併頻度を明確にして合併症としてのMSを念頭においた治療指針を作成する予定である。また、SASは自覚症状に乏しく、診断されず潜在している多くの患者がいると推測され、SASスクリーニングの開発が必要であり、圧力センサシートを応用したSD-101の有用性を報告した。SD-101は無拘束であり侵襲性が無く、体位に関しても影響はみられず、自然な睡眠下で検査ができる点から、その有用性は従来の簡易検査機器に勝ると考えられた。今後、一般住民を対象として、スクリーニング機器としての有用性をさらに検討する。

[病態に関する研究]

閉塞性SAS患者では生活習慣病発症リスクとして酸化ストレスが関与しており、チオレドキシンは酸化ストレスやnCPAPの効果のよい指標となる。一方、抗動脈硬化作用をもつアディポネクチンは閉塞性SAS患者で低値でありメタボリックシンドロームの病態に強く関与すると考えられる。脂肪細胞にかかる酸化ストレスがアディポネクチン分泌低下の原因とする報告もあり、今回の結果も閉塞性SASと酸化ストレスがアディポネクチン濃度に影響を与えている可能性が示唆された。また、閉塞性SAS患者では、血清TNF- α 、IL-6、高感度CRPなどの炎症マーカーが上昇しており、TNF- α は血管内皮細胞における接着分子の発現亢進やIL-8、MCP-1などのケモカインの産生亢進などを介して動脈硬化病変の形成を促進する。夜間低酸素ストレスに起因する単球からのTNF- α 産生の亢進は、NF- κ Bの発現と並行して生じる可能性が示唆され、転写活性レベルにおいても動脈硬化病変の形成過程が調節されてい

ると考えられた。今後さらにNF- κ Bと炎症性サイトカインの発現亢進機序を持続的低酸素および間歇的低酸素曝露実験によって明らかにする予定である。

[治療に関する研究]

SASに対して最も有効な治療はnCPAP療法であるが、その継続性を維持することは困難な場合がある。日中の眠気の改善は重要であるが、夜間の睡眠の質の充実や、爽快感や集中力向上に代表されるような身体の快感覚などの獲得が治療継続につながっている可能性も考えられ、ESSでは評価しきれない身体感覚の改善がnCPAP療法の継続に繋がると思われた。

4. 原発性肺高血圧症（PPH）、慢性肺血栓塞栓症（CTEPH）に関する共同研究

[臨床個人調査票による肺高血圧症に関する疫学的研究]

《PPH》

全国平均のPPHの有病率は、人口100万人あたり5.93人と、欧米での成績より高い有病率であるが、診断根拠があきらかでないPPHも登録されている可能性がある。診断の糸口として胸部X線写真での左第II弓の突出および心電図では右軸偏位、胸部誘導V₁およびV₅での特徴的所見が重要なポイントといえた。今後、臨床調査個人票を用いた経年的な追跡調査をおこない、予後に関する登録システムを構築したい。

《CTEPH》

CTEPHは女性に優位で明らかな急性肺血栓塞栓症やDVTの既往は少ないものの、突然の呼吸困難や胸痛の既往、下肢の腫脹および疼痛の既往の頻度が高いことが明らかになった。また、手術例の血液ガス、NYHA、日常生活レベルが内科例に比して良いことが明らかになった。今後わが国の本症をはじめとする治療給付疾患の診断、治療の妥当性、予後を検討する上で、今回個人票の収集ができなかった都道府県のデータを含めた解析、ならびに症例の経年変化

についての解析に加え、非更新例の理由、予後などの症例登録システムの確立が必要と考えられた。

[治療に関する研究]

今回我々はベニス肺高血圧症の臨床分類における1群、PAH中のCHD-PAH 11例に対して新しく本邦で認可されたbosentanを投与し、運動耐容能の有意な増加、組織へ効率良く酸素輸送が行われているか否かの指標である血中UN値、肺高血圧症・右心不全の結果と考えられるT Bil値は有意に減少する所見を得た。また統計学的には有意でないが、多くの症例でPaO₂、BNPの改善傾向も確認した。Bosentanは、本剤がこれまで有効な治療薬が皆無であったCHD-PAHの治療薬として有用であることが示された。NO吸入療法は肺血管選択性の高い血管拡張作用を示し、早急な効果が期待できる。しかし、離脱に伴うリバウンド現象など問題点もある。NO吸入からの離脱に伴うリバウンド現象にはエンドセリンやeNOS活性の低下などが関与していると報告されている。13症例中6症例は救命出来なかったが一時的な症例を含めるとPGI₂やシルデナフィルを併用することで8症例がNO吸入から離脱することができた。今後、NO吸入療法の導入、離脱時期、方法など併用薬を含め更なる検討を積み重ねる必要がある。本邦においてPGI₂持続静注療法がPPHの死亡率に及ぼした影響は明らかにされていないので、今後人口動態調査をもとにPGI₂持続静注療法開始前後における死亡率の変化・PGI₂療法が与えた影響を推定する。また、肺血栓塞栓症の発症・増悪・死亡とCircadian rhythmおよびCircannual rhythmとの関係についても検討をおこなう。

E. 結 論

1. 若年性肺気腫を含むCOPDに関する共同研究

HRCT画像による肺気腫、COPDの早期発

見の可能性、気腫病変・気道病変の経年的変化、病型による臨床的特徴を明らかにした。疾患感受性遺伝子としてHO-1遺伝子のLアリルは肺気腫発症および進行の危険因子であることを明らかにし、新たな候補遺伝子としてTGF- β 1遺伝子多型の可能性が示唆された。発症機序として細胞老化が肺胞上皮の再生障害だけではなく、炎症性サイトカインの放出に関わることにより複合的に肺組織の炎症やリモデリングの持続が生じ、病態の成立に寄与していること、リンパ球および加齢指標蛋白質(SMP30)は逆に抑制的に働くことが示唆された。喫煙者の気道上皮細胞においてはIL-13 α 2受容体を介した粘液産生に対するネガティブフィードバックの機構が働いている可能性が示唆され、粘液過剰産生を抑制する治療への応用が期待できる。COPDに対する薬物療法として、チオトロピウムは海外での報告と同様に、閉塞性障害、エアトラップ、動的肺過膨張、運動能力、健康関連QOLを改善させ、長時間作動性 β 2刺激薬への上乗せ効果も期待できること、換気障害が高度な症例ほど呼吸リハビリテーションの長期効果が得られることが示唆された。新たなリハビリテーションとしての血流制限下レジスタンストレーニングの可能性を今後検討していく。塩酸プロカテロール、マクロライド抗生物質および*N-acetyl-S-geranylgeranyl-L-cysteine*(AGGC)の抗ウイルス作用を証明し、急性増悪に対する予防薬としての可能性が示唆された。COPDの終末期呼吸管理としてのNPPVについて多くの患者・家族・医師や倫理問題の専門家等から広く意見を集約していく必要がある。

2. LAMに関する共同研究

LAM症例に関する全国調査の結果を踏まえて、LAM診断基準を作成した。LAM患者のQOL調査より、LAM患者に特異的、高感度なQOL調査法の開発や心理社会的苦悩や負担に関する支援法の開発の必要性

が明らかとなった。病態に関して、LAM細胞には大型紡錘形細胞、小型星芒状～紡錘形細胞の少なくとも2種類の細胞が分離され、LAMの病変は形態学的・機能的に異なる複数種類の細胞より成り立つ可能性が示唆された。LAM患者における血清中のMMP-9上昇は、診断自体には寄与しないが、病勢や予後を推定するマーカーとなる可能性が示された。

3. 肥満低換気症候群を含む睡眠時無呼吸症候群(SAS)に関する共同研究

SASスクリーニング検査機器として、圧力センサシートを応用したSD-101の有用性を報告し、一般住民を対象として、スクリーニング機器としての有用性をさらに検討する。肥満低換気症候群とメタボリックシンドローム(metabolic syndrome: MS)の合併症例に関する調査を継続しておこない、診断基準を見直すとともにMSの合併頻度を明確にして合併症としてのMSを念頭においた治療指針を作成する。病態に関して、チオレドキシンは酸化ストレスやnCPAPの効果のよい指標となること、抗動脈硬化作用をもつアディポネクチンはメタボリックシンドロームの病態に強く関与すること、夜間低酸素ストレスに起因する単球からのTNF- α 産生の亢進は、NF- κ Bの発現と並行して生じる可能性が示唆され、転写活性レベルにおいても動脈硬化病変の形成過程が調節されていることが示唆された。nCPAP療法の継続性はESSのみでは評価しきれないと思われた。

4. 原発性肺高血圧症(PPH)、慢性肺血栓塞栓症(CTEPH)に関する共同研究

臨床個人調査票による肺高血圧症に関する疫学的研究により、全国平均のPPHの有病率は、人口100万人あたり5.93人と、欧米での成績より高い有病率であった。CTEPHは女性に優位で明らかな急性肺血栓塞栓症やDVTの既往は少ないものの、突

然の呼吸困難や胸痛の既往、下肢の腫脹および疼痛の既往の頻度が高いことが明らかになった。また、手術例の血液ガス、NYHA、日常生活レベルが内科例に比して良いことが明らかになった。Bosentanはこれまで有効な治療薬が皆無であったCHD-PAHの治療薬として有用であることが示された。肺高血圧に対するNO吸入療法は離脱が問題となるがPGI₂やシルデナフィルを併用することで離脱することが可能と考えられた。今後人口動態調査をもとにPGI₂持続静注療法開始前後における死亡率の変化・PGI₂療法が与えた影響を推定する。また、肺血栓塞栓症の発症・増悪・死亡とCircadian rhythmおよびCircannual rhythmとの関係についても検討をおこなう。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 在宅呼吸ケア白書作成委員会. 在宅呼吸ケア白書. 2005.
(信州大学医学部内科学第一講座久保恵嗣)
- Hayashi M, Fujimoto K, Urushibata K, Takamizawa A, Kinoshita O, Kubo K: Hypoxia-sensitive molecules may modulate the development of atherosclerosis in sleep apnoea syndrome. *Respirology* 11:24-31, 2006.
- Hayashi M, Fujimoto K, Urushibata K, Imamura H, Kinoshita O, Kubo K: Nocturnal oxygen desaturation as a predictive risk factor for coronary restenosis after coronary intervention—serial quantitative coronary angiography study—. *Circ J* 69: 1320-1326, 2005.
- Fujimoto K, Yasuo M, Urushibata K, Hanaoka M, Koizumi T, Kubo K: Airway inflammation during stable and acutely exacerbated chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 25: 640-6, 2005.
- Kashima Y, Koizumi T, Yamamoto H, Honda T, Kubo K: Hepatobiliary and pancreatic: Langerhans' cell histiocytosis. *J Gastroenterol Hepatol* 20: 1619, 2005.
- Koizumi T, Takizawa M, Nakai K, Yamamoto Y, Murase S, Fujii T, Kobayashi T, Hatayama O, Fujimoto K, Kubo K: Trial of remote telemedicine support for patients with chronic respiratory failure at home through a multistation communication system. *Telemed J E Health* 11: 481-6, 2005.
- 久保恵嗣, 藤本圭作: 呼吸不全研究の現状. *呼吸* 24: 99-105, 2005.
- 久保恵嗣, 林田美江, 藤本圭作: 【肺LAMを探る—分子生物学から臨床まで】肺LAM診療をめぐる新しい展開—臨床例, 疫学をみる. *分子呼吸器病* 9: 391-396, 2005.
- 久保恵嗣: COPD臨床Q&A—最近行われた疫学調査, NICE Studyとその結果について教えて下さい. *COPD FRONTIER* 4: 156, 2005.
- 久保恵嗣: COPD臨床Q&A—気道可逆性の測定方法とCOPD患者における検査の必要性について教えて下さい. *COPD FRONTIER* 4: 157, 2005.
- 松沢幸範, 藤本圭作, 久保恵嗣: 呼吸器COPDを見逃さない. *治療* 87: 1113-1116, 2005.
- 高見澤明美, 長沢正樹, 田村克彦, 神田慎太郎, 岡田光代, 久保恵嗣: 腹膜透析患者における睡眠呼吸障害の実態. *日本呼吸管理学会誌* 14: 487-490, 2005.
- 藤本圭作, 久保恵嗣: 【COPD】COPDをめぐるトピックス—若年発症COPDの臨床像. *化学療法の領域* 21: 188-196, 2005.
(北海道大学大学院医学研究科呼吸器内科学分野西村正治)
- Ikeda D, Tsujino I, Ohira H, Itoh N,

- Kamigaki M, Ishimaru S, Skaue S, Nishimura M: Addition of oral sildenafil to beraprost is a safe and effective therapeutic option for patients with pulmonary hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 45: 286–9, 2005.
- Nagai K, Betsuyaku T, Ito Y, Nasuhara Y, Nishimura M: Decrease of vascular endothelial growth factor in macrophages from long-term smokers. *Eur Respir J* 25:626–633, 2005.
(千葉大学大学院医学研究院加齢呼吸器病態制御学栗山喬之)
 - Shimura R, Tatsumi K, Nakamura A, Kasahara Y, Tanabe N, Takiguchi Y, Kuriyama T: Fat accumulation, leptin and hypercapnia in obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Chest* 127: 543–549, 2005.
 - Tatsumi K, Kasahara Y, Kurosu K, Tanabe N, Takiguchi Y, Kuriyama T: Sleep oxygen desaturation and circulating leptin in obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Chest* 127: 716–721, 2005.
 - Hamaoka T, Tatsumi K, Saito Y, Arai Y, Horie Y, Masuyama S, Tanabe N, Takiguchi Y, Ikehira H, Obata T, Sasaki Y, Syuzi Tanada S, Kuriyama T: Metabolic activity in skeletal muscles of patients with chronic obstructive pulmonary disease studied by ^{31}P -MRS. *Respirology* 10:164–170, 2005.
 - Tanabe N, Kimura A, Amano S, Okada O, Kasahara Y, Tatsumi K, Takahashi M, Shibata H, Yasunami M, Kuriyama T: Association of clinical features with HLA in chronic pulmonary thromboembolism. *Eur Respir J* 25:131–8, 2005.
(日本大学医学部呼吸器内科赤柴恒人)
 - Kaneita Y, Ohida T, Uchiyama M, Takemura S, Kawahara K, Yakoyama E, Miyake T, Harano S, Suzuki K, Yagi Y, Kaneko A, Tsutsui T, Akashiba T: Excessive daytime sleepiness among the Japanese general Population. *Journal of Epidemiology* 15:1–8, 2005.
 - Kawahara S, Akashiba T, Akahoshi T, Horie T: Nasal CPAP improves quality of life and lessens depressive symptom in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Internal Medicine* 44:422–427, 2005.
 - Akashiba T, Akahoshi T, Kawahara S, Majima T, Horie T: Effects of long-term nasal continuous positive airway pressure (CPAP) on C-reactive protein (CRP) in patients with obstructive sleep apnea syndrome (OSAS). *Internal Medicine* 44:899–900, 2005.
 - 川原誠司, 赤星俊樹, 赤柴恒人: 簡易睡眠モニター. 呼吸と循環53: 419–425, 2005.
 - 赤柴恒人: 睡眠時無呼吸症候群の病態と治療. 東京内科医会会誌21: 10–17, 2005.
 - 赤柴恒人: 「成人の睡眠時無呼吸症候群: 診断と治療のためのガイドライン」のポイント. 日本医事新報4248: 1–6, 2005.
 - 赤柴恒人: 睡眠時無呼吸症候群の診断と展望. *Clinical Practice* 8: 827–832, 2005.
 - 赤柴恒人: 睡眠時無呼吸症候群. (山口徹、北原光夫編) 今日の治療指針 医学書院 東京 pp226–227, 2005.
 - 赤柴恒人: 睡眠時無呼吸症候群. NPPV マニュアル (大井元晴、鈴川正之編) 南江堂 東京 pp176–180, 2005.
(京都大学大学院医学研究科呼吸器内科学三嶋理晃)
 - Muro S, Sato S, Nishioka Y, Ohara

- t, Sato A, Ogawa E, Hirai T, Hajiro T, Mishima M, Horstman DH, Snapper JR, Nakano Y: Airway wall thickening assessed by CT correlates with the responsiveness to bronchodilators in COPD patients. *Am J Respir Crit Care Med*; Sup. A258, 2005.
- Oga T, Nishimura K, Tsukino M, Sato S, Hajiro T, Mishima M: Exercise capacity deterioration in patients with COPD: longitudinal evaluation over 5 years. *Chest*128:62–69, 2005.
 - Ito I, Nagai S, Handa T, Muro S, Hirai T, Tsukino M, Mishimabn M: Matrix Metalloproteinase-9 Promoter Polymorphism Associated with Upper Lung Dominant Emphysema. *Am J Respir Crit Care Med*172 : 1378–1382, 2005.
 - Sato S, T Hirai, Muro S, Ohara T, Mishima M: Time course of Airway resistance after inhaled bronchodilator in patients with COPD. *Am J Respir Crit Care Med*; Sup. A654, 2005.
 - Nakano Y, Wong JC, de Jong PA, Buzatu L, Nagao T, Coxson HO, Elliott WM, Hogg JC, Pare PD: The Prediction of Small Airway Dimensions Using Computed Tomography. *Am J Respir Crit Care Med*171:142–146, 2005.
 - Nakano Y, Saita S, Eguchi K, Moriyama N, Sasagawa M, Niki N: Three-dimensional analysis method for quantifying emphysema using multislice computed tomography. *Proc Am Thorac Soc*2: A257, 2005.
 - 三嶋理晃, 中野恭幸, 西村浩一, 新美彰男, 平井豊博, 室繁郎, 小賀徹, 星野勇馬, 中村肇, 淀井淳司: 2005年度 (第42回) ベルツ賞 1 等賞受賞論文: COPD病態解析と治療法開発、治療評価への挑戦—CT画像解析、チオレドキシニン創薬、アウトカムスタディを通して—. *最新医学*61(1): 1–57, 2005.
 - (順天堂大学医学部呼吸器内科瀬山邦明)
 - Kasagi S, Seyama K, Mori H, Souma S, Sato T, Akiyoshi T, Suganuma H, Fukuchi Y: Tomato juice prevents from developing emphysema induced by chronic exposure to tobacco smoke in senescence-accelerated mouse P1 strain. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2005. [Epub ahead of print]
 - Kumasaka T, Seyama K, Mitani K, Souma S, Kashiwagi S, Hebisawa A, Sato T, Kubo H, Gomi K, Shibuya K, Fukuchi Y, Suda K: Lymphangiogenesis—Mediated Shedding of LAM Cell Clusters as a Mechanism for Dissemination in Lymphangioliomyomatosis. *Am J Surg Pathol*29 : 1356–1366, 2005.
 - 瀬山邦明: 質疑応答Q&A「肺リンパ脈管筋腫症の診断、特に画像上の特徴を」*日本医事新報*4248 : 89–90, 2005.
 - 瀬山邦明: LAMの遺伝子異常と病態とのかかわりをみる. *分子呼吸器病*9 : 31–37, 2005.
 - 丸山直記, 瀬山邦明, 佐藤匡: 肺の老化の分子機構. *呼吸*24 : 741–745, 2005.
 - 佐藤輝彦, 熊坂利夫, 井上恵美, 郡司陽子, 瀬山邦明: リンパ脈管筋腫症 (LAM) . *呼吸と循環*53 : 719–727, 2005.
 - 井上恵美, 瀬山邦明, 佐藤輝彦, 熊坂利夫: COPDとLAM—診断上の問題点—. *化学療法の領域*21 : 96–104, 2005.
 - 佐藤輝彦, 井上恵美, 瀬山邦明: 講座「画像診断」リンパ脈管筋腫症—初期—. *呼吸*24 : 315–319, 2005.
 - 佐藤輝彦, 井上恵美, 瀬山邦明: 講座「画像診断」リンパ脈管筋腫症—進行情—. *呼吸*24 : 320–324, 2005.
 - 森貴紀, 瀬山邦明, 石神昭人, 丸山直記, 福地義之助: Senescence marker protein—30ノックアウトマウス. *分子呼吸器病* 9 : 55–60, 2005.
 - (慶應義塾大学医学部呼吸器内科石坂彰敏)

- Minematsu N, Nakamura H, Furuuchi M, Nakajima T, Takahashi S, Tateno H, Ishizaka A: Limitation of cigarette consumption by CYP2A6*4, *7 and *9 polymorphisms. *Eur Respir J* 27 : 1-4, 2006.
(東京大学医学部呼吸器内科長瀬隆英)
- Terawaki K, Yokomizo T, Nagase T, Toda A, Taniguchi M, Hashizume K, Yagi T, Shimizu T : Absence of leukotriene B4 receptor 1 confers resistance to airway hyperresponsiveness and Th2-type immune responses. *J Immunol* 175:4217-25, 2005.
- Jo T, Iida H, Kishida S, Imuta H, Oonuma H, Nagata T, Hara H, Iwasawa K, Soma M, Sato Y, Nagase T, Nagai R, Nakajima T : Acute and chronic effects of eicosapentaenoic acid on voltage-gated sodium channel expressed in cultured human bronchial smooth muscle cells. *Biochem Biophys Res Commun* 331:1452-9, 2005.
(国立循環器病センター友池仁暢)
- Saeki M, Saito Y, Jinno H, Sai K, Ozawa S, Kurose K, Kaniwa N, Komamura K, Kotake T, Morishita H, Kamakura S, Kitakaze M, Tomoike H, Shirao K, Tamura T, Yamamoto N, Kunitoh H, Hamaguchi T, Yoshida T, Kubota K, Ohtsu A, Muto M, Minami H, Saijo N, Kamatani N, Sawada JI : Haplotype structures of the UGT1A gene complex in a Japanese population. *Pharmacogenomics* 6 : 63-75, 2006.
- Sasayama S, Kunieda T, Tomoike H, Matsuzaki M, Shirato K, Kuriyama T, Izumi T, Origasa H, Giersbergen PL, Dingemans J, Tanaka S: Effects of the endothelin receptor antagonist bosentan on hemodynamics, symptoms and functional capacity in Japanese patients with severe pulmonary hypertension. *Circ* 116:131-7, 2005.
(国立病院機構近畿中央胸部疾患センター坂谷光則)
- Arai T, Inoue Y, Yamamoto S, Akira M, Uesugi H, Hayashi S, Sakatani M : Incipient stage of pulmonary Langerhans-cell histiocytosis complicated with pulmonary tuberculosis was examined by high-resolution computed tomography. *Respiratory Medicine* 99 : 188-190, 2005.
- 井上義一, 小堂直彦, 是枝幸子, 前田優華, 坂谷光則 : LAMにおけるLAM細胞の増殖と組織破壊のシグナル : マスト細胞の関与をみる. *分子呼吸器病* 9(5) : 414-419, 2005.
- 大家晃子, 井上義一, 田中勲, 小塚健倫, 審良正則, 前田優華, 深水玲子, 新井徹, 林清二, 木村謙太郎, 坂谷光則 : 肺リンパ管腫瘍の嚢胞性病変の評価 三次元computed tomographyによる試み. *臨床放射線* 50(1) : 104-107, 2005.
(東北大学大学院医学系研究科内科病態学佐久間聖仁)
- Saji K, Sakuma M, Suzuki J, Takahashi T, Demachi J, Nawata J, Kitamukai O, Onoue N, Sugimura K, Tada T, Fukui S, Kagaya Y, Watanabe J, Shirato K: Efficacy of Acute Inhalation of Nitric Oxide in Patients with Primary Pulmonary Hypertension using Chronic Use of Continuous Epoprostenol Infusion. *Circ* 116:335-338, 2005.
- Nakamura M, Nakanishi N, Yamada N, Sakuma M, Miyahara Y, Okada O, Tanabe N, Kuriyama T, Kunieda T, Shirato K, Sugimoto T, Nakano T: Effectiveness and safety of thrombolytic therapy for acute pulmonary thromboembolism: results of a multicenter registry of the Japanese Society

- of Pulmonary Embolism Research. *Int J Circ* 99:83–89, 2005.
- Oikawa M, Kagaya Y, Otani H, Sakuma M, Demachi J, Suzuki J, Takahashi T, Nawata J, Ido T, Watanabe J, Shirato K: Increased [18F] fluorodeoxyglucose accumulation in right ventricular free wall in patients with pulmonary hypertension and the effect of epoprostenol. *J Am Coll Cardiol* 45: 1849–1855, 2005.
 - Sakuma M, Nakamura M, Nakanishi N, Miyahara Y, Tanane N, Yamada N, Fujioka H, Kuriyama T, Kunieda T, Sugimoto T, Nakano T, Shirato K: Clinical characteristics, diagnosis and management of patients with pulmonary thromboembolism who are not diagnosed in the acute phase and not classified as chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ J* 69:1009–1015, 2005.
 - Sakuma M, Souma S, Kitamukai O, Demachi J, Takahashi T, Suzuki J, Nawata J, Sugimura K, Oikawa M, Saji K, Tada T, Fukui S, Kagaya Y, Watanabe J, Shirato K. Portopulmonary hypertension: hemodynamics, pulmonary angiography, and configuration of the heart. *Circ J* 69:1386–1393, 2005. (奈良県立医科大学内科学第二講座木村弘)
 - Murakami S, Nagaya N, Itoh T, Iwase T, Fujusato T, Nishioka K, Hamada K, Kangawa K, Kimura H: Adrenomedullin regenerates alveoli and vasculature in elastase-induced pulmonary emphysema in mice. *Am J Respir Crit Care Med* 172:581–589, 2005.
 - Yamauchi M, Nakano H, Maekawa J, Okamoto Y, Ohnishi Y, Suzuki T, Kimura H.: Oxidative stress in obstructive sleep apnea. *Chest* 127:1674–1679, 2005.
 - 小林 厚, 吉川雅則, 木村 弘: COPD 2005—現状と展望全身性疾患としてのCOPDの管理. *Pharma Medica* 23:57–60, 2005.
 - 山内基雄, 木村 弘: 睡眠呼吸障害と病態生理. *Respiratory Medicine* 7:306–311, 2005.
 - 福岡篤彦, 吉川雅則, 玉置伸二, 牧之段 潔, 友田恒一, 山内基雄, 寺西 融, 児山紀子, 米田和之, 木村 弘, 池島幸栄, 岩崎美芳, 蔵敷好美: COPDの栄養指導の位置づけとエビデンス. *日本呼吸管理学会雑誌* 14:395–403, 2005.
 - 福岡篤彦, 吉川雅則, 寺西 融, 友田恒一, 東条 尚, 高濱 誠, 櫛部圭司, 谷口繁樹, 木村 弘: 慢性閉塞性肺疾患 (COPD) 患者に対する肺容量減少術 (LVRS) と内科治療の長期 (3年) QOLの変化の検討. *Quality of Life Journal* 6:71–81, 2005.
 - 福岡篤彦, 吉川雅則, 玉置伸二, 寺西 融, 牧之段 潔, 児山紀子, 鈴木崇浩, 小林厚, 友田恒一, 木村 弘: 内科医に必要な栄養管理の知識 疾病における栄養管理—慢性呼吸不全とくに慢性閉塞性肺疾患 (COPD) . *診断と治療* 93:118–123, 2005.
 - 吉川雅則, 木村 弘.: COPD—COPDにおける栄養管理. *化学療法の領域* 21:156–163, 2005.
 - 小林 厚, 吉川雅則, 福岡篤彦, 玉置伸二, 友田恒一, 木村 弘: 呼吸器疾患と栄養 慢性閉塞性肺疾患 (COPD) における栄養障害と病態. *栄養—評価と治療* 22:43–46, 2005.
 - 福岡篤彦, 吉川雅則, 玉置伸二, 牧之段 潔, 友田恒一, 山内基雄, 寺西 融, 児山紀子, 米田和之, 木村 弘: 呼吸リハビリテーションのガイドラインをめぐって COPDの栄養管理のエビデンスと実際. *日本胸部臨床* 64:234–246, 2005.